

La etapa en forma de media luna del parásito de la malaria en la cual es inyectado por el mosquito. La superficie corrugada del esporozoito a la izquierda es el resultado de un ataque de los anticuerpos: una vacuna potencial en estudio. Foto: New York University Medical Center.

MALARIA

EL REY AMENAZADO

NANCY JOHNSON SMITH

“El rey de las enfermedades”, la malaria, la mayor causa individual de enfermedad y muerte en el mundo, recibió tratamiento de realeza en Calgary, Alberta, durante el XI Congreso Internacional de Medicina Tropical y Malaria el pasado otoño. El congreso, financiado en parte por el CIID, reunió a 1500 profesionales de la salud procedentes de 68 países para participar en unos 300 seminarios y talleres que abarcaban las enfermedades tropicales más importantes.

Treinta de las sesiones estuvieron dedicadas específicamente al parásito de la malaria y su mosquito vector, el anopheles. Los temas cubrieron todo el espectro de la genética, la epidemiología, la quimioterapia, la prestación y capacitación en servicios de salud y, lo más anunciado de todo, el desarrollo de vacunas.

Durante las ceremonias inaugurales, el Premio Nobel Dr. (Sir) Gustav Nossal, director del Instituto de Investigación Médica Walter y Eliza Hall, en Victoria, Australia, presentó el tema: “Las vacunas son el instrumento de salud pública más costo-efectivo de la historia. La importancia de una vacuna contra la malaria se compara con la de la vacuna Salk”.

En el congreso se informó qué tan cerca está el mundo de disfrutar de vacunas para las tres principales etapas del complejo ciclo vital del parásito.

Sin embargo, en su discurso de apertura, el Dr. Adetokundo Lucas, director del Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR) de la OMS, advirtió que “Sería aventurado en este momento, tratar de predecir cuándo se llevará a cabo la primera prueba humana de una vacuna contra la malaria o cuándo se puede esperar que tales vacunas entren en uso corriente. Lo que puede decirse enfáticamente es que ha habido mucho más progreso hacia el desarrollo de estas vacunas en la pasada década que en los cien años precedentes”.

La más avanzada es la vacuna antiesporozoito que está siendo desarrollada por el equipo de los Drs. Ruth y Víctor Nussensweig del Centro Médico de la Universidad de Nueva York (NYU) y los grupos de los Institutos Nacionales de Salud y el Instituto de Investigación Walter Reed, del ejército norteamericano en Washington. El unicelular esporozoito, que semeja un hilo, es el estado del parásito *plasmodium* que entra a la corriente sanguínea cuando la víctima

es picada por un mosquito infectado.

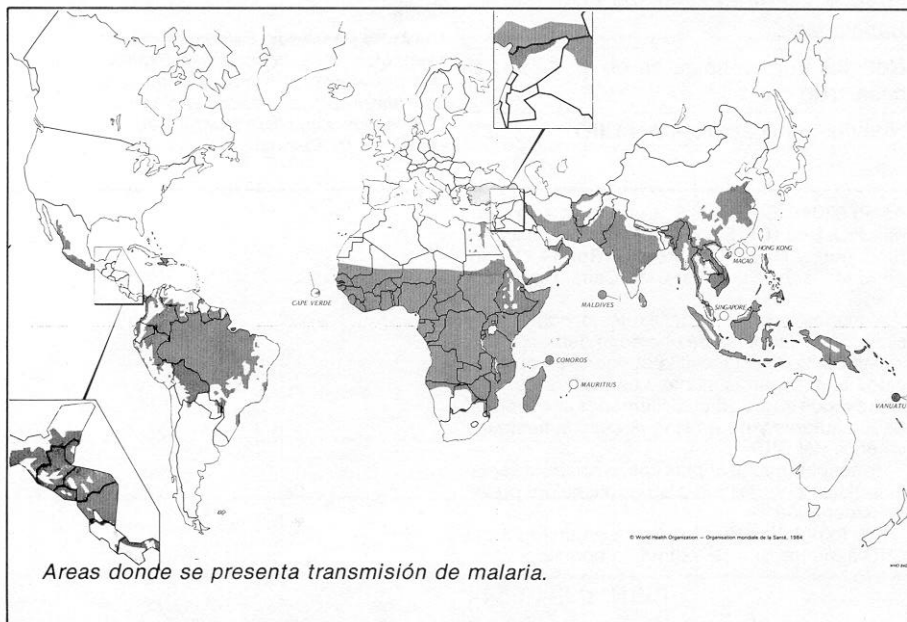
En varios trabajos del congreso, la Dra. Nussensweig y los miembros de su equipo dieron detalles biotécnicos del trabajo que los ha llevado a la identificación del principal antígeno involucrado en la estimulación del sistema inmune del cuerpo para producir anticuerpos protectores contra los esporozoitos del *plasmodium falciparum*, el más mortal de los parásitos de la malaria humana. Previamente el equipo identificó reacciones antígeno anticuerpo similares en otras especies de malaria humana y en primates.

El antígeno del *falciparum* es una proteína “circunsporozoita” (CS), parte de una familia de proteínas que cubren toda la membrana superficial del parásito. Como se anunció ampliamente en agosto de 1984, los investigadores de la NYU informaron haber determinado también la naturaleza bioquímica del antígeno y el código genético que dentro del DNA del parásito comanda su producción. La Dra. Nussensweig anotó igualmente que, aunque las reacciones antígeno anticuerpo de la malaria parecen ser específicas de la especie, afortunadamente para la producción de una vacuna efectiva, las distintas líneas del *plasmodium falciparum* en el mundo poseen antígenos inmunogénicos casi idénticos.

Los críticos de la vacuna señalan que los esporozoitos están en la corriente sanguínea por un tiempo demasiado corto (varios minutos) para estimular una reacción inmune antes de penetrar en las células hepáticas y quedar protegidos contra cualquier detección. En la discusión, Nussensweig replicó con un informe que señala que el 90 por ciento de los adultos mayores de 20 años en un país tan infestado con malaria como Gambia tienen anticuerpos contra los esporozoitos. “Esto señala una reacción inmune inducida y definitiva al esporozoito”, dijo.

En su trabajo, la Dra. Nussensweig sugirió tres métodos posibles de producir cantidades suficientes del antígeno para uso como vacuna. Los investigadores de la NYU han sintetizado ya la proteína CS mediante bioquímica convencional de laboratorio y, con técnicas de la ingeniería genética, han insertado el gene del antígeno a una línea de la bacteria *E. coli*, lo que permite una futura producción masiva del antígeno. Un tercer método consiste en insertar el gene del antígeno en el DNA del virus de la vacuna, usado en el pasado para vacunar contra la viruela. En discusiones posteriores, la investigadora sugirió que su vacuna sería mejor para administración a grupos de alto riesgo con poca inmunidad natural a la malaria, por ejemplo niños pequeños, mujeres embarazadas y viajeros extranjeros en áreas infestadas. El equipo de la NYU comenzará pruebas de protovacunas en humanos dentro de un año.

Evaluación epidemiológica de la situación de la malaria 1982. Mapa: OMS



Ciclo vital del parásito de la malaria, Plasmodium. Un mosquito anopheles infectado (arriba) pica un hospedero vulnerable inyectando los esporozoitos. Rápidamente, éstos se trasladan por la corriente sanguínea al hígado, donde se convierten en esquizontes. Luego vuelven a aparecer en la corriente sanguínea, invadiendo y destruyendo los glóbulos rojos y explotando de nuevo como merozoitos que buscan nuevos glóbulos rojos para invadir. Unos pocos parásitos toman la forma de gametocitos y penetran en la corriente sanguínea. De ser recogidos por un mosquito estos parásitos pueden multiplicarse e infectar a la siguiente persona que el mosquito pique. Dibujo: Carol Ann Morley

Una vacuna esporozoita de tal índole protegería contra la infección inicial de la malaria. Pero ¿qué pasaría, se preguntan los críticos, si el sistema inmune de una persona vacunada actúa lentamente, permitiendo al esporozoito escapar hacia una célula hepática? Un solo esporozoito puede dividirse y liberar en la sangre 30000 merozoitos, la segunda etapa asexual del parásito que genera los síntomas reales de la malaria, fiebres y fríos, mediante invasiones cíclicas y destrucción de las células rojas de la sangre.

Puesto que la vacuna del esporozoito puede no ser totalmente efectiva, se desarrolla una segunda vacuna, informó el Dr. Robin F. Anders, Jefe Adjunto del Equipo de Malaria en el Instituto de Investigación Médica de Walter y Eliza Hall, en Victoria, Australia. Un inconveniente en el

desarrollo de esta vacuna, dice Anders, es que, a diferencia de la etapa de esporozoito, la etapa asexual ha demostrado tener "una gama impresionante de antígenos en su superficie", incluyendo una gran variación entre líneas. Los antígenos de superficie difieren incluso entre células parásitas con el mismo DNA. De alguna manera, las células activan o desactivan secciones distintas del DNA que codifica la proteína antigénica. "Es como si una línea clonal pudiera cambiar sus características", dice Anders. Debido a esta complejidad, los investigadores aún no han aislado un antígeno merozoito que pueda servir por sí solo como vacuna efectiva. Sin embargo, Anders dice que su equipo "ha aislado un número de antígenos y entre ellos hay varios candidatos reales para ser usados en la fabricación de una vacuna". En el

próximo año ellos aspiran a iniciar experimentos con monos para probar la acción inmunogénica de estos antígenos.

El Dr. Nossal, director de este instituto, advirtió que "una vacuna de merozoitos no necesariamente detendrá por completo la enfermedad. Pero en el peor de los casos, el paciente tendrá un tipo menos violento de enfermedad, posiblemente un dolor de cabeza transitorio". Anotó que muy probablemente el esporozoito y el merozoito serían administrados en combinación para una mejor protección.

¿Qué tan lejos está la segunda vacuna comparada con la vacuna Nussensweig? "Probablemente estaremos en pruebas de campo en tres años", dijo Nossal. "El final de la década no es un plazo irreal para esperar tener la vacuna. Estamos un año o dos atrás de Ruth Nussensweig".

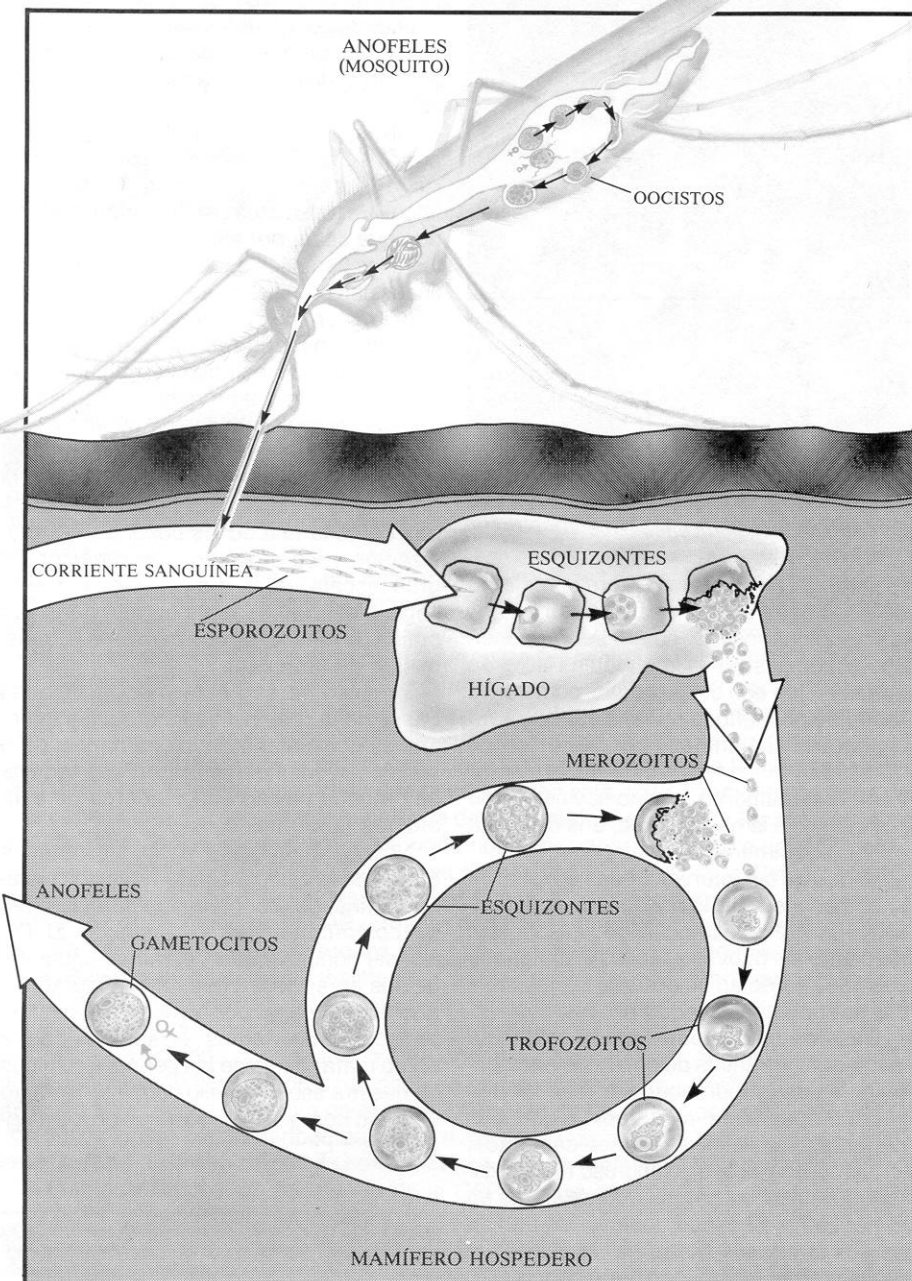
El Dr. Geoffrey Targett de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de la Universidad de Londres, indicó el progreso en el desarrollo de una tercera vacuna "altruista". Esta vacuna trabajaría contra la etapa sexual de la malaria, transmitida a un mosquito cuando éste pica a una persona infectada. "Esta vacuna no beneficiará a la persona infectada, dice Targett pero detendrá la transmisión de la enfermedad. La cantidad de variación antigénica en esta etapa del parásito parece ser un punto intermedio entre los otros dos estados. Se han aislado antígenos inmunogénicos potenciales para pruebas intensivas "in vitro" e "in vivo".

Los científicos y trabajadores de la salud asistentes al congreso fueron cautos al evaluar el potencial de las vacunas porque ninguno sabe aún sus propiedades finales, esto es, estabilidad, modo de administración, tiempo de la inmunidad.

El Dr. Max Miller, presidente del congreso, señaló que "la inmunización es la forma más sencilla de prevenir la enfermedad, pero no debemos ser demasiado optimistas sobre las vacunas de malaria". Por ejemplo, si las vacunas requieren una "cadena fría", es decir, refrigeración permanente, su suministro en los trópicos rurales puede ser un problema serio mayor. La gente se entusiasma con el atractivo de estas vacunas, olvidando el hecho de que han sido soluciones menos atractivas las que han producido mejoras de la salud en el mundo en desarrollo".

En el caso de que las vacunas no sean el éxito soñado, los participantes presentaron trabajos sobre otros tipos de control de la malaria.

En el simposio sobre quimioterapia y quimioprofilaxis antimaláricas, el presidente de la sesión, el Dr. W. Peters, director de Protozoología Médica en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, subrayó el problema creciente de la resistencia a las drogas. En el futuro, cualquier droga antimalárica deberá ser usada en combinación con otras para reducir el



EL CIID SE UNE A LA BATALLA

Con un presupuesto de 2,6 millones para 1984-85, el programa de enfermedades tropicales e infecciosas es la segunda área de investigación apoyada por la División de Ciencias de la Salud del CIID. A lo largo de los años, se ha brindado apoyo a la investigación sobre la etiología (causas), epidemiología (incidencia y distribución), diagnóstico, tratamiento y control de un número de enfermedades tropicales importantes. Entre ellas: esquistosomiasis, tripanosomiasis (africana y americana), leishmaniasis, filariasis (incluyendo oncocerciasis), malaria y lepra.

El CIID ha financiado proyectos individuales de investigación sobre todas ellas, excepto dos. En el caso de la malaria y la lepra, el apoyo del CIID ha sido canalizado a través del Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud.

En el área de las enfermedades infecciosas, el CIID otorga mucho énfasis a estudios de etiología, epidemiología y control de las enfermedades diarreicas que continúan siendo el mayor asesino de niños menores de cinco años de edad. La investigación sobre infecciones respiratorias agudas y tuberculosis es también objeto de apoyo en todas las regiones geográficas. Además, la creciente incidencia de la variedad hemorrágica de la fiebre dengue durante las epidemias, especialmente en el Sudeste Asiático y el Caribe, ha dado origen a un número de proyectos sobre la epidemiología y la diagnosis de ésta a veces fatal enfermedad viral.

Dentro de los programas de enfermedades tropicales e infecciosas, el CIID apoya la investigación sobre el problema cada vez más serio de las enfermedades transmitidas sexualmente. En la actualidad, muchos países en desarrollo carecen de programas adicionales de diagnóstico y control. En el caso de la gonorrea, el problema se ha complicado en algunas regiones con la expansión de las líneas resistentes a la penicilina. El trabajo apoyado por el CIID se ha centrado por tanto en el diagnóstico y tratamiento de la gonorrea en África, el Sudeste Asiático y, en particular, América Latina.

Finalmente, el programa de enfermedades tropicales e infecciosas apoya la investigación sobre vacunas y programas de vacunación. Trabajos importantes en esta área incluyen el desarrollo de un indicador de tiempo y temperatura que permite a los trabajadores de la salud saber con una simple mirada, si una vacuna está vencida o no. El CIID financia también trabajos sobre el desarrollo de una vacuna mejorada contra la fiebre amarilla en Suramérica y estudios acerca de la efectividad de la vacuna BCG para la tuberculosis en Kenia, Corea del Sur, India y Brasil.

desarrollo de resistencia.

Los informes sobre la distribución geográfica de la resistencia a la droga mostraron que las líneas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina se han extendido a todos los continentes en los trópicos. La resistencia cruzada a otros antimaláricos también aumenta. En África, donde sólo se detectó una línea resistente en 1976, el número de casos de malaria aumenta dramáticamente. En el borde entre Tailandia y Campuchea casi todos los *falciparum* aislados son resistentes a la cloroquina y generalmente al fansidar. En algunas áreas esta resistencia se extiende incluso a la quinina. Los trabajadores de la salud se ven obligados a tratar muchos casos con una costosa combinación de quinina y tetraciclina. En estas condiciones, la política oficial de la OMS es ahora restringir el uso de la quinina para conservar la efectiva como droga de último recurso.

También hubo informes preocupantes, provenientes de Tailandia, que sugieren que hay bolsillos de resistencia a la mefloquina. Para detener el desarrollo de



El rostro de la malaria en México. Foto: OMS

resistencia a ésta, que es la más reciente de las drogas antimalarías autorizadas, los funcionarios de salud se proponen ahora administrar la mefloquina sólo en combinación con otras drogas, como en la formulación mefloquina-fansidar que será registrada a finales de 1984 como "fansimef".

Afortunadamente, aún no hay signos de resistencia a la halofantrina, una droga en etapa experimental.

Varias de las intervenciones solicitaron una supervisión más próxima de la expansión de la resistencia del *falciparum* mediante los nuevos y fáciles "microequipos" que detectan en el campo la resistencia del parásito a varias drogas.

Desafortunadamente para el control de la malaria, las líneas de parásitos resistentes a las drogas prueban ser más fuertes y de propagación más rápida que sus parientes sensibles a los medicamentos.

La mejor noticia del congreso fue la existencia de nuevas drogas antimaláricas en el horizonte científico, incluyendo derivados de la antigua medicina herbal china, con aparente efectividad tanto contra el *P.*

falciparum como contra el *P. vivax*, el parásito humano más benigno, responsable de las recaídas de la malaria. El Dr. T.M. Cosgriff del programa de drogas antimaláricas del ejército norteamericano señaló que allí se prueban 30 compuestos promisorios, y el Dr. W.E. Gutteridge de la Fundación Wellcome refutó la crítica de quienes aseveran que las compañías farmacéuticas hacen muy poca investigación antimalárica al informar sobre su encuesta a 16 conocidas compañías internacionales con el resultado de que 8 de ellas desarrollan activamente nuevas drogas y cinco están en los ajustes finales de drogas específicas, para eliminar, por ejemplo, efectos laterales o mejorar su absorción.

Durante las discusiones, el Dr. W.H. Wernsdorfer, Director de la Unidad de Investigación en Malaria de la OMS, señaló que los países más pobres serán los más golpeados si la resistencia de la droga se extiende sin ningún control, obligando a un cambio del tratamiento con cloroquina a la siguiente droga más económica que es de todas maneras 5 veces más costosa.

Más tarde, el Dr. Peters de Londres recordó a su audiencia que "es vital no confiar solamente en las drogas para limitar la transmisión del complejo "malárico", y recomendó más educación en salud, más participación directa de las comunidades en sus propios programas de control, y vacunación.

Otro método de control discutido en el congreso fue el control de vectores. Varios trabajos señalaron intentos por producir líneas de mosquitos genéticamente alterados que sean, por ejemplo, más resistentes a los parásitos de la malaria, pero estas líneas han probado no ser aptas para reproducción con mosquitos salvajes. En general, los investigadores señalaron la importancia de estudiar la ecología y el comportamiento de muchas especies de anófeles si se espera derivar beneficios del futuro control de vectores. Los científicos encuentran que la composición y el número de las especies varían con prácticas como la tala de los bosques, la urbanización y los proyectos de irrigación en gran escala, pero todavía ninguno está seguro de cuál es realmente la densidad crítica de mosquitos que mantiene la transmisión de la malaria.

También se han estudiado incluso las bases de la resistencia innata a las infecciones por malaria en los humanos, pero las discusiones demostraron que todavía hay mucho por aprender acerca de esta antigua enfermedad.

No obstante, pese a las dificultades obvias de la campaña para reducir la malaria, al final del congreso los participantes se comprometieron a continuar. El Dr. Nossal concluyó que "estamos hablando de una enfermedad que ha configurado la historia humana por varios millones de años. Si pudiéramos erradicarla, sería como matar a uno de los peores enemigos de nuestra especie y ello podría tener tanto impacto como la desaparición de los dinosaurios". □

Nancy Johnson Smith es una escritora radicada en Calgary, consultora en sistemas audiovisuales.